

Atezolizumab per al tractament del carcinoma urotelial localment avançat o metastàtic

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Àrea del Medicament

18 d'octubre del 2018

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Montserrat Gasol, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas, Cristina Ibáñez, Carles Llop, M. Antònia Mangués, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimón Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro, Marta Trapero.
- Experts consultors del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Marga Majem
- Experts clínics externs: Xavier García del Muro (Servei d'oncologia mèdica del Institut Català d'Oncologia), Joan Carles (Servei d'oncologia mèdica de l'Hospital de la Vall d'Hebron), Alejandro Rodríguez (Servei d'oncologia mèdica de l'Hospital del Mar) i Maria José Ribal (Servei d'urologia de l'Hospital Clínic).
- Gerència d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Caridad Pontes.
- Oficina tècnica externa del Institut Català d'Oncologia i de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Sandra Fontanals i Mireia Riba.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Atezolizumab per al tractament del carcinoma urotelial localment avançat o metastàtic. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.**

Alguns drets reservats

© 2018, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Assessorament lingüístic:

Gerència d'Estratègia i Comunicació

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1.	Punts clau	5
2.	Àrea descriptiva del problema de salut.....	7
2.1.	Descripció del problema de salut	7
2.2.	Tractament de la malaltia.....	7
3.	Àrea descriptiva del medicament	9
3.1.	Mecanisme d'acció	9
3.2.	Indicacions i data d'autorització.....	9
3.3.	Posologia i forma d'administració.....	10
3.4.	Utilització en poblacions especials	10
3.5.	Dades farmacocinètiques.....	11
4.	Evidència disponible	11
5.	Avaluació de l'eficàcia	12
5.1.	Assaigs clínics	12
5.1.1	Característiques principals dels assaigs	12
5.1.2	Variables utilitzades als assaigs	15
5.1.3	Característiques dels pacients inclosos	15
5.1.4	Resultats.....	17
6.	Avaluació de la seguretat.....	20
6.1.	Esdeveniments adversos	20
6.1.1	Esdeveniments adversos més freqüents	20
6.1.2	Esdeveniments adversos greus.....	22
6.1.3.	Morts	22
6.1.4.	Discontinuations per esdeveniments adversos.....	22
6.1.5.	Altres esdeveniments adversos d'interès (EAEI).....	22
6.2.	Contraindicacions, precaucions i interaccions	22
6.2.1	Contraindicacions:.....	22
6.2.2	Precaucions:	23
6.2.3	Interaccions:	23
6.3.	Pla de gestió de riscos.....	23

7. Validesa interna i aplicabilitat.....	23
8. Àrea econòmica.....	27
8.1. Cost del tractament / Cost incremental.....	27
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari.....	28
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	30
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	30
Avaluacions per altres organismes.....	33
Annex 2. Informació sobre els comparadors.....	34
Bibliografia.....	37

1. Punts clau

- El carcinoma urotelial (CU) de tracte urinari, també conegut com carcinoma de cèl·lules transicionals del tracte urinari superior, representa al voltant d'un 85-95% de tots els càncers del tracte urinari.
- El tractament farmacològic estàndard en primera línia del CU avançat o metastàtic són les combinacions de quimioteràpia amb cisplatí, essent l'únic tractament que ha demostrat prolongar la supervivència global (SG).
- En els pacients no candidats amb cisplatí com a primera línia de tractament, no hi ha cap estàndard de tractament establert, però a la pràctica clínica s'empren com alternativa esquemes amb carboplatí.
- En segona línia de malaltia metastàtica, les opcions de tractament són limitades, amb estudis de fase II. La vinflunina és actualment l'única opció aprovada per als pacients que han progressat durant o després d'un tractament de primera línia amb un règim de quimioteràpia que contingui platí. Vinflunina disposa d'un dictamen del programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut com a fàrmac d'ús excepcional.
- L'evidència de l'eficàcia d'atezolizumab en monoteràpia en el tractament del CU localment avançat o metastàtic en pacients que no són candidats al tractament amb cisplatí, prové d'un sol assaig de fase II, no controlat (IMVigor 210 cohort 1). Atezolizumab va demostrar una taxa de resposta objectiva (TRO) del 22,7%, i amb una mediana d'SG de 15,9 mesos.
- Actualment està en curs l'estudi de fase III IMVigor 130, que compara atezolizumab envers quimioteràpia en pacients prèviament no tractats amb CU localment avançat o metastàtic. Arran dels resultats preliminars desfavorables d'eficàcia d'atezolizumab en els pacients amb tumors amb expressió baixa de PD-L1, al març de 2018, l'EMA va restringir la indicació de pacients adults amb CU localment avançat o metastàtic que es consideren no candidats a cisplatí als pacients amb tumors amb una expressió PDL-1 $\geq 5\%$.
- Atezolizumab després de la quimioteràpia prèvia amb platí, va obtenir, en un assaig de fase II, obert i sense braç comparador, una TRO del 15,8% i una mediana d'SG de 7,9 mesos (IMVigor 210 cohort 2). En l'assaig de fase III IMVigor 211, en comparació amb quimioteràpia (vinflunina o taxans), l'atezolizumab no va assolir l'objectiu principal de l'estudi, en no demostrar diferències estadísticament significatives en l'SG a la població amb alts nivells d'expressió de PD-L1 (mediana d'SG d'11,1 mesos per atezolizumab vs 10,6 mesos per quimioteràpia, HR 0.87 [0.63-1.21], $p=0,41$).
- Segons l'anàlisi jerarquitzada de l'SG de l'estudi, només en cas de demostrar-se la significació estadística del benefici en supervivència d'atezolizumab en aquesta població, s'analitzaria successivament la població PD-L1 positiva [en menor proporció] i posteriorment, la població general amb independència dels nivells d'expressió de PD-L1. Per tant, la resta d'anàlisis no tenien valor estadístic i es consideraven exploratòries. Tanmateix, en l'anàlisi per ITT atezolizumab millorava l'SG enfront de quimioteràpia (mediana d'SG de 8,6 mesos envers 8 mesos amb quimioteràpia (HR 0,85 [IC 0,73-0,99]; $p = 0,0378$)). No es van observar diferències en la SLP i la TRO, si bé les respostes van ser més duradores amb atezolizumab (21,7 mesos vs. 7,4 mesos).

- El perfil de seguretat d'atezolizumab es mostra més favorable que el de la quimioteràpia, amb un menor percentatge d'EA de grau 3/4 i d'interrupcions definitives per toxicitat.
- A l'estudi IMvigor 211 les dades de qualitat de vida reportades pels pacients indiquen una mediana de temps fins al deteriorament similar entre atezolizumab i quimioteràpia per l'estat de salut global, i més prolongada amb el tractament amb atezolizumab en la funció física i la fatiga.
- Actualment no es disposa de biomarcadors que contribueixin a seleccionar els pacients amb major probabilitat de benefici amb atezolizumab.
- Segons l'escala ESMO-MCBS versió 1.1 que valora la magnitud del benefici clínic que aporta un fàrmac oncològic, atezolizumab en la indicació de pacients prèviament tractats amb cisplatí obtindria una puntuació de 3 (1-4) mentre que en pacients prèviament no tractats no es pot valorar atès que l'estudi era no controlat.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

- Tractament del carcinoma urotelial localment avançat o metastàtic després de quimioteràpia prèvia que contingui platí:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

ACCÉS GESTIONAT PER MITJÀ D'UN ESQUEMA DE PAGAMENT PER RESULTATS

ACORDAT AMB LA COMPANYIA FARMACÈUTICA DEL MEDICAMENT

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

El carcinoma urotelial (CU) de tracte urinari, també conegut com carcinoma de cèl·lules transicionals del tracte urinari, representa al voltant d'un 85-95% de tots els càncers del tracte urinari(1). El terme urotelial, fa referència a l'epiteli que recobreix les vies urinàries (uroteli o epiteli de transició), que comprenen la pelvis renal, els urèters, la bufeta i dos terços de la uretra. Més del 90% dels tumors del tracte urotelial s'originen a la bufeta urinària, mentre que el 8% correspon a tumors originats a la pelvis renal i el restant 2% en urèters i uretra.(2) La incidència del càncer de bufeta és tres vegades major en homes que en dones, amb una mediana d'edat al diagnòstic de 65 anys. És el cinquè tipus de càncer més freqüentment diagnosticat a Espanya, només després de còlon, pròstata, pulmó i mama (quart en homes)(3).

El principal factor de risc per desenvolupar CU és el tabac, i se li atribueixen el 50% dels casos. El segon factor de risc més important del CU és l'exposició ocupacional, incloent exposició a carcinògens com amines aromàtiques i altres productes químics utilitzats en la indústria de la pintura, cautxú, alumini o de neteja en sec. Així mateix, els pacients tractats amb quimioteràpia (QT) o radiació presenten un major risc de desenvolupar CU(4).

El CU es pot presentar com una neoplàsia que en el seu creixement no arriba a afectar a la capa muscular (Tumor sense invasió muscular [TNMI], Tis, Ta, T1), o amb invasió muscular (estadis II a IV). Els estadis III i IV inclouen la malaltia localment avançada i metastàtica. Al diagnòstic, aproximadament el 75% dels tumors es presenten sense invasió muscular. La profunditat de la invasió constitueix un dels principals factors pronòstics i determinants del tractament.

Les taxes de supervivència relativa a 5 anys dels pacients amb malaltia en estadis III i IV són el 46% i 11-22%, respectivament, disminuint al 5% en aquells pacients amb metàstasi a distància. (2)

La malaltia avançada (estadis III o IV) s'associa amb un major deteriorament de la qualitat de vida, degut fonamentalment a la fatiga, dolor, freqüència urinària alterada i hematúria.

2.2. Tractament de la malaltia

El tractament estàndard en primera línia del CU avançat o metastàtic són les combinacions de quimioteràpia amb cisplatí, essent l'únic tractament que ha demostrat prolongar la supervivència global (SG) en els pacients amb CU avançat. Aquests esquemes aconsegueixen unes taxes de resposta que oscil·len entre un 40-60% obtenint unes supervivències medianes de 14-15 mesos (5). Tant la combinació cisplatí + gemcitabina (CG) com l'associació de metotrexat, vinblastina, doxorubicina i cisplatí (MVAC) es consideren opcions d'elecció en el tractament en aquesta indicació, sense diferències conclouents pel que fa a eficàcia entre elles. No obstant, CG presentava millor perfil de seguretat, amb una menor incidència de neutropènia febril, mucositis oral i alopecia, per tant, sol ser l'elecció preferida per al tractament de primera línia(6). L'esquema

MVAC modificat (high-intensity MVAC=DDMVAC) en combinació amb factors estimulants de colònies va demostrar en un estudi de fase III un millor perfil de seguretat i resultats d'eficàcia que l'esquema MVAC clàssic. (7)(8)

Tanmateix, un percentatge significatiu de pacients amb CU avançat (proper al 50%) es consideren "no aptes" per a la quimioteràpia basada en cisplatí per la presència d'una funció renal alterada, per l'existència de comorbiditats cardiovasculars / neurològiques / auditives o bé per un deteriorament de l'estat funcional. Habitualment es consideren els següents criteris per considerar un pacient no candidat a cisplatí: ECOG ≥ 2 o Índex de Karnofsky 60-70%; aclariment de creatinina <60 ml / min; pèrdua d'audició i / o neuropatia perifèrica \geq grau 2 o insuficiència cardíaca NYHA grau III o superior.

No hi ha un tractament estàndard clar per aquests pacients, sent el més habitual el canvi de cisplatí per carboplatí, evitant així la toxicitat renal i millorant la tolerància si l'ECOG del pacient és bo. També es poden considerar combinacions amb taxans o bé monoteràpia .

No obstant, la majoria dels pacients progressa a la primera línia de tractament en menys de 10 mesos, i molts d'aquests pacients no arriben a rebre una segona línia de tractament a causa de l'edat avançada, a les comorbiditats associades i/o a la toxicitat dels tractaments.

Els factors predictius de mal pronòstic per a la SG de pacients amb CU avançat després fracàs a un tractament previ basat en platí, inclouen ECOG PS ≥ 1 , nivell d'hemoglobina <10 g / dl i presència de metàstasis viscerals (hepàtiques, òssies, pulmonars) (9)(10). S'han reportat SG medianes de 14,2 mesos si no hi ha cap factor pronòstic negatiu i de 7,3 mesos, 3,8 mesos i 1,7 mesos ($p < 0,001$) amb la presència d'un, dos o tres factors pronòstics, respectivament.

En el tractament de segona línia de la malaltia metastàtica, les opcions de tractament són limitades. L'evidència d'eficàcia de la majoria dels agents quimioteràpics emprats en aquest escenari prové d'estudis de fase II: paclitaxel, docetaxel, oxaliplatí, pemetrexed, nab-paclitaxel i ifosfamida, amb taxes de resposta al voltant del 20%, sense haver demostrat un benefici en la SG. L'ús combinat d'agents quimioteràpics ha demostrat augmentar la taxa de resposta i la supervivència lliure de progressió. En base a un estudi de fase III, la vinflunina, un alcaloide de la vinca de tercera generació, va obtenir l'aprovació de l'EMA en pacients prèviament tractats (11)(12). Tanmateix, en l'avaluació duta a terme pel programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF) de CatSalut, no es van identificar criteris clínics de priorització de l'ús del fàrmac respecte les seves alternatives.

Actualment es disposa de dades d'eficàcia d'altres agents immunoteràpics en l'escenari avaluat: pembrolizumab, nivolumab i disposen d'indicació aprovada per la FDA i la EMA, però amb una decisió de finançament negativa a Espanya. D'altra banda, hi ha estudis clínics en marxa amb altres agents immunoteràpics, durvalumab i avelumab, que probablement aportaran nova llum a una patologia que havia resultat "òrfena de progressos" durant les últimes dècades.

A l'annex 2 es poden consultar amb més detall les característiques comparatives dels diferents tractaments disponibles en la indicació avaluada.

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques d'atezolizumab

Atezolizumab (Tecentriq®)	
Laboratori	Roche
Presentacions	Vial 1200 mg/20ml
Excipients de declaració obligatòria	Sacarosa
Codi ATC	L01XC Agents antineoplàstics, anticossos monoclonals
Procediment d'autorització	Centralitzat
Data de finançament de la indicació	Abril 2018 Indicació finançada només en pacients prèviament tractats amb cisplatí.
Condicions de dispensació	Hospitalària

Es recomana consultar la fitxa tècnica (13) per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció

Atezolizumab és un anticòs monoclonal humanitzat de la immunoglobulina G1 (IgG1) Fc modificat mitjançant enginyeria genètica, dirigit al lligand del receptor de mort programada 1 (anti PD-L1), produït en cèl·lules d'ovari d'hàmsster xinès per tecnologia d'ADN recombinant.

El lligand 1 del receptor de mort cel·lular programada denominat PD-L1 pot expressar-se en les cèl·lules tumorals i / o cèl·lules immunes infiltrants de tumor, i pot contribuir a la inhibició de la resposta immune antitumoral en el microambient tumoral. La unió de PD-L1 als receptors PD-1 i B7.1 que es troben en les cèl·lules T i les cèl·lules presentadores d'antígens, suprimeix l'activitat citotòxica de les cèl·lules T, la proliferació de cèl·lules T i la producció de citokines.

Atezolizumab no bloqueja la interacció de PD1 amb l'altre lligand del receptor (PD-L2) permetent que persisteixin els senyals inhibitoris mediat per aquesta unió (PD-L2 / PD-1).

3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA/AEMPS (21.09.2017):

- Atezolizumab en monoteràpia està indicat per al tractament de pacients adults amb carcinoma urotelial (CU) localment avançat (LA) o metastàtic:
 - després de quimioteràpia prèvia que contingui platí o
 - els quals no són considerats aptes per al tractament amb cisplatí i els tumors tinguin una expressió de PDL1≥ 5% (restricció de la indicació segons expressió de PDL1: agost 2018)

- En monoteràpia està indicat per al tractament de pacients adults amb càncer de pulmó no microcític (CPNM) localment avançat o metastàtic després de quimioteràpia prèvia. Els pacients amb mutacions activadores d'EGFR o mutacions tumorals positives de ALK han d'haver estat tractats també amb teràpia dirigida abans de ser tractats amb atezolizumab.

FDA (14)

- 18.05.2016 (indicació modificada al juny de 2018 en relació a la determinació de PD-L1): tractament de pacients amb CU LA o metastàtic:
 - que no són candidats a quimioteràpia amb cisplatí i amb tumors amb expressió de PD-L1 $\geq 5\%$, determinada per una prova validada per la FDA
 - o que no són candidats a cap quimioteràpia que contingui platí independentment de l'expressió de PD-L1
 - en progressió durant o després de la quimioteràpia basada en platins, o en recaiguda de la malaltia en els 12 mesos posteriors a haver rebut tractament (neo)adjuvant amb quimioteràpia basada en platí.
- 17.04.2017 tractament de pacients adults amb CPNM LA o metastàtic després de quimioteràpia prèvia i teràpies dirigides específiques, si tenen la mutació d'EGFR o translocació d'ALK.

3.3. Posologia i forma d'administració

La dosi recomanada d'atezolizumab és de 1.200 mg administrats per via intravenosa cada tres setmanes. No es recomana la reducció de dosi d'atezolizumab.

Es recomana que els pacients siguin tractats amb atezolizumab fins a la pèrdua del benefici clínic o aparició de toxicitat no manejable.

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials

Pacients d'edat avançada	Segons l'anàlisi farmacocinètica poblacional, no cal un ajustament de dosi d'atezolizumab en pacients ≥ 65 anys d'edat
Pediatría	No s'ha establert encara la seguretat i eficàcia d'atezolizumab en nens i adolescents menors de 18 anys. L'EMA ha concedit al titular un ajornament per presentar els resultats dels assaigs realitzats amb atezolizumab en un o més grups de població pediàtrica en el tractament de les neoplàsies malignes (excepte els tumors del sistema nerviós central, neoplàsies del teixit hematopoètic i limfoide).
Insuficiència renal (IR)	No és necessari l'ajustament de la dosi en pacients amb IR lleu o moderada. No s'ha estudiat en pacients amb IR moderada o greu

Insuficiència hepàtica (IH)	No és necessari l'ajustament de la dosi en pacients amb IH lleu o moderada. No s'ha estudiat en pacients amb IH moderada o greu.
Embaràs i lactància	No es disposa de dades. No administrar.

3.5. Dades farmacocinètiques

Taula 3. Característiques farmacocinètiques

Distribució	Model de cinètica bi-compartimental. Estat d'equilibri estacionari a les 6-9 setmanes.
Metabolisme- Eliminació	Atezolizumab suposadament -com altres proteïnes– s'elimina per endocitosi mitjançada per receptors i / o endocitosi no específica seguida de catabolisme. No s'espera eliminació renal donat el gran pes molecular dels anticossos monoclonals. No s'han realitzat estudis clàssics sobre el metabolisme o l'eliminació. La semivida d'eliminació terminal és de 27 dies.
Altres	El pes corporal, el sexe, la presència d'anticossos anti-atezolizumab, els nivells d'albumina, la càrrega tumoral, són factors que afecten de manera estadísticament significativa però no clínicament rellevant en la farmacocinètica del fàrmac.

4. Evidència disponible

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat d'atezolizumab per al tractament del carcinoma urotelial prové de dos estudis pivot i d'un estudi de suport de fase I.

Estudi pivot:

- IMvigor210 (NCT02108652)(15)(16): estudi de dues cohorts: fase II, d'un sol braç, d'atezolizumab per a pacients no candidats a platins
 - Cohort 1: pacients no candidats a rebre platins (1a línia)
 - Cohort 2: pacients que hagin progressat a quimioteràpia amb cisplatí (2a línia)
- IMvigor211 (NCT02302807)(17)(18): estudi de fase III, d'atezolizumab respecte quimioteràpia, en pacients amb progressió als platins

Estudi de suport (no es descriu en aquest informe):

- PCD4989g (GO27831): fase I en pacients amb tumors malignes LAs o metastàtics (inclou una cohort de pacients amb CU).

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació dels estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

5.1.1 Característiques principals dels assaigs

Taula 4. Característiques de l'estudi IMVigor 210

Estudi IMVigor 210		
Disseny	Estudi de fase II, de dues cohorts, amb un sol braç de tractament, obert.	
Nombre de pacients	438 inclosos. 429 tractats.	
	COHORT 1	COHORT 2
	123 pacients prèviament no tractats per a la malaltia metastàtica i considerats no candidats a tractament amb cisplatí (filtrat glomerular >30 ml/min i <60 ml/min, pèrdua auditiva de grau ≥ 2, ECOG > 2)	315 pacients en progressió després de tractament amb quimioteràpia basada en platí.
Criteris d'estratificació	Cap	
Criteris d'inclusió	<ul style="list-style-type: none"> • Pacients amb CU (incloent pelvis renal, urèter, bufeta o uretra) avançat (T4b i qualsevol N, o qualsevol T i N2-3) o metastàtic (M1, estadi IV) confirmat histològica o citològicament, amb mostra de tumor avaluable per expressió de PD-L1. • Es va avaluar prospectivament i de manera centralitzada per immunohistoquímica amb el test SP142 (Ventana) l'expressió de PD-L1 en cèl·lules tumorals i es va categoritzar els tumors com IC0 (PD-L1 < 1%), IC1 (PD-L1 ≥ 1% i < 5%), or IC2 / 3 (PD-L1 ≥ 5%). L'estudi va ser triple cec per aquesta dada. 	
	<ul style="list-style-type: none"> • No haver rebut quimioteràpia prèvia per malaltia avançada o metastàtica: <ul style="list-style-type: none"> - Per a pacients amb un tractament adjuvant o neoadjuvant previ per CU, es requeria un interval lliure de tractament d'almenys 12 mesos entre l'última administració de tractament i la data de la recurrència, per a considerar al pacient "naïf" en l'estadi metastàtic - En pacients amb tractament previ local intravesical o immunoteràpia, es requeria que haguessin completat el tractament almenys 4 setmanes abans de l'inici de l'estudi. • No candidat a quimioteràpia basada en cisplatí definit per: disfunció renal, pèrdua auditiva de 25 dB, neuropatia perifèrica de grau ≥ 2, ECOG PS 2. • ECOG PS 0-2 	<ul style="list-style-type: none"> • Progressió de la malaltia durant o després del tractament amb almenys un esquema que contingues platins. • ECOG PS 0-1

Criteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none">• Metàstasis SNC• Història de malaltia autoimmune• Tractament amb corticoides sistèmics o amb una altra medicació immunosupressora• Història de fibrosi pulmonar idiopàtica o pneumonitis• Tractament previ amb agonistes de CD137 o teràpies de bloqueig de punts de control• Dolor oncològic no controlable• Vessament pleural no controlable, vessament pericàrdic o ascites que requereixi procediment un cop al mes o més• Malaltia cardiovascular significativa, tal com IC grau II o superior segons NYHA, IAM en els 3 mesos previs, arítmies inestables o angina inestable.			
Grup intervenció	<p>Atezolizumab 1200 mg c/21 dies. Es permetia la interrupció de dosi, no la reducció de dosi.</p> <p>Cohort 1: tractament fins a progressió</p> <p>Cohort 2: es permetia continuar amb el tractament després de la progressió si hi havia:</p> <ul style="list-style-type: none">• evidència de benefici clínic (estabilització o millora de símptomes relacionats amb la malaltia), segons l'avaluació de l'investigador• absència de símptomes i signes que indiquessin progressió inequívoca de la malaltia• absència d'empitjorament en l'ECOG atribuïble a la progressió de la malaltia• absència de creixement tumor en localitzacions anatòmiques crítiques (p. Ex., malaltia leptomeníngia)			
Variable principal	Taxa de resposta objectiva (TRO) = resposta completa (RC) o parcial (RP) segons criteris RECIST v1.1, mesurada per un comitè avaluador independent. (veure taula 6)			
Càlcul de mida mostral	<p>Es va emprar una anàlisi jerarquitzada per comparar la taxa de resposta entre el grup de tractament i un control històric per a tres poblacions preespecificades en el següent ordre: pacients avaluables per a la resposta objectiva amb una puntuació d'expressió de PD-L1 per immunohistoquímica d'IC2 o 3 (IC2 /3), seguida d'aquells amb una puntuació d'IC1, 2 o 3 (IC1/2/3), seguit de tots els pacients avaluables per a la resposta objectiva.</p> <p>L'estudi va ser dissenyat per detectar una millora en la taxa de resposta objectiva en comparació amb una taxa històrica de resposta del 10%.</p> <table><tr><td>100 pacients assumint un terç d' IC 2/3. Amb aquesta proporció l'estudi tindria una potència del 98% per detectar un augment en la TRO del 30% (del 10 al 40% (IC 95% per a una TRO de 40% de 22,7-59,4)). Data de tall Setembre 2015.</td><td>300 pacients (assumint 30% grup IC 2/3). Amb 100 pacients IC 2/3, l'IC per a una TRO del 40% seria de 30,3-50,3 i l'estudi tindria una potència del 100% per detectar un augment del 30% en TRO de 10 al 40%. Data de tall Maig 2015.</td></tr></table>		100 pacients assumint un terç d' IC 2/3. Amb aquesta proporció l'estudi tindria una potència del 98% per detectar un augment en la TRO del 30% (del 10 al 40% (IC 95% per a una TRO de 40% de 22,7-59,4)). Data de tall Setembre 2015.	300 pacients (assumint 30% grup IC 2/3). Amb 100 pacients IC 2/3, l'IC per a una TRO del 40% seria de 30,3-50,3 i l'estudi tindria una potència del 100% per detectar un augment del 30% en TRO de 10 al 40%. Data de tall Maig 2015.
100 pacients assumint un terç d' IC 2/3. Amb aquesta proporció l'estudi tindria una potència del 98% per detectar un augment en la TRO del 30% (del 10 al 40% (IC 95% per a una TRO de 40% de 22,7-59,4)). Data de tall Setembre 2015.	300 pacients (assumint 30% grup IC 2/3). Amb 100 pacients IC 2/3, l'IC per a una TRO del 40% seria de 30,3-50,3 i l'estudi tindria una potència del 100% per detectar un augment del 30% en TRO de 10 al 40%. Data de tall Maig 2015.			

Taula 5. Característiques de l'estudi IMVigor 211

Estudi IMVigor 211(17)	
Disseny	assaig fase III, obert, multicèntric, internacional, aleatoritzat 1:1, de superioritat.
Nombre de pacients	931
Criteris d'estratificació	<p>Els pacients inclosos van ser estratificats en base a:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) l'expressió de PD-L1 (IC 0/1 vs IC2/3) 2) braç control: el tipus de quimioteràpia (Vinflunina Vs Taxans) 3) metàstasis hepàtiques (Si Vs No) 4) nombre de factors pronòstics (Temps des de l'últim règim de quimioteràpia <3 mesos, ECOG PS> 1 i Hemoglobina <10 g / dl)
Criteris d'inclusió	<p>> 18 anys, CU metastàtic d'histologia predominant urotelial, amb malaltia mesurable d'acord a criteris RECIST 1.1</p> <p>ECOG PS de 0 o 1</p> <p>Mostra de tumor suficient per avaluar el grau d'expressió de PD-L1 a cèl·lules infiltrants del tumor.</p> <p>Els pacients no havien d'haver rebut més de 2 línies de tractament previ però havien d'haver progressat a algun règim basat en platí [es permetia la progressió dins dels 12 mesos posteriors a finalitzar un tractament (neo)adjuvant.</p>
Criteris d'exclusió	Es van excloure aquells pacients amb malalties autoimmunes prèvies o que havien rebut teràpies dirigides a CD137, CTLA4 o PD-1 / PD-L1. També van quedar exclosos aquells pacients amb metàstasis cerebrals simptomàtiques o funció renal o hepàtica inadequada.
Grup intervenció	Atezolizumab 1200 mg iv / 3 setmanes
Grup control	Quimioteràpia a elecció de l'investigador (paclitaxel 175 mg / m2 cada 3 setmanes, docetaxel 75 mg / m2 cada 3 setmanes, vinflunina 320 mg / m2 cada 3 setmanes)
Variable principal	Supervivència global (SG).
Càlcul de mida mostral	<p>Es va proposar un límit d'aleatorització a taxans del 40%.</p> <p>La mida mostral es va calcular en base al nombre d'esdeveniments requerits per demostrar superioritat en termes d'SG amb les següents consideracions:</p> <ul style="list-style-type: none"> -94% de potència per l'anàlisi de SG en el grup de població IC2 / 3 amb un HR de 0,57 corresponent a un augment en la mediana de supervivència de 7,5 a 13,2 mesos -98% de potència per a l'anàlisi de SG en el grup IC 1/2/3 amb un HR de 0,68 corresponent a un augment de la mediana de supervivència de 7,5 a 11 mesos. -97% de potència per a l'anàlisi de SG en la població per ITT amb un HR de 0,74 corresponent a augment en la mediana de supervivència de 7,5 a 11 mesos.

5.1.2 Variables utilitzades als assaigs

Taula 6. Variables utilitzades als assaigs.

Variable principal	Comentaris
IMVigor 210: Taxa de resposta objectiva (TRO)	<p>Proporció de pacients que assoleixen una resposta completa (RC) o bé una resposta parcial (RP) segons els Criteris d'Avaluació de Resposta en Tumors Sòlids (RECIST) versió 1.1, mesurat per un comitè avaluador independent</p> <p>A la cohort 2 a més es va mesurar també la mateixa variable seguint els criteris RECIST modificats (mRECIST) (covariables principals).</p>
IMVigor 211-Supervivència global (SG)	<p>Temps des de l'aleatorització fins a la data de la mort.</p> <p>Anàlisi jerarquitzada d'SG a la població amb alts nivells d'expressió de PD-L1, i en cas de demostrar-se la significació estadística del benefici en supervivència d'atezolizumab en aquesta població, s'analitzaria successivament la presència d'aquest benefici en la població PD-L1 positiva [no en alta proporció] i posteriorment, en la població general amb independència dels nivells d'expressió de PD-L1.</p>
Variables secundàries rellevants	Comentaris
Supervivència lliure de progressió (SLP)	temps des de l'aleatorització fins a la data de la primera progressió tumoral documentada (per RECIST 1.1) o la mort per qualsevol causa (el que passi primer).
Durada de la resposta	Temps des de la primera evidència de la resposta fins a la progressió de la malaltia o la mort (segons comitè independent al IMVigor 210 o segons l'investigador IMVigor 211).
Taxa de resposta objectiva (IMVigor 211)	Proporció de pacients que assoleixen una resposta completa (RC) o bé una resposta parcial (RP) segons els Criteris d'Avaluació de Resposta en Tumors Sòlids (RECIST) versió 1.1, mesurada per l'investigador.

5.1.3 Característiques dels pacients inclosos

IMVigor 210

- Cohort 1: La mediana d'edat dels pacients inclosos era de 73 anys (51-92), amb un 83.2% ≥65 anys i un 21% dels pacients d'edat ≥80 anys. Aproximadament el 80% dels pacients presentaven un ECOG de 0-1. La localització tumoral més freqüent va ser la bufeta (64.7%). El 65.5% dels pacients presentaven metàstasis visceral, essent el 21% hepàtiques. Un terç dels pacients s'havia sotmès a cistectomia prèvia. Un 16% dels pacients presentava valors d'hemoglobina <10g/dL. El 29.4% dels pacients no presentava cap factor de risc de Bajorin¹, el 55.5% tenia un i el 15.1% tenia dos factors de risc. Respecte els tractaments previs, el 16.8% havia rebut quimioteràpia

¹ factors de risc de Bajorin: ECOG PS>2 i presència de metàstasis visceral (os, pulmó, fetge)

prèvia. Els motius de no elegibilitat a cisplatí van ser majoritàriament l'alteració de la funció renal (69.7%), la pèrdua auditiva (12.6%) i la neuropatia perifèrica (5.9%).

- Cohort 2: La mediana d'edat dels pacients inclosos era de 66 anys (32-91), amb un 59.5% dels pacients d'edat ≥ 65 anys. Tots els pacients presentaven un ECOG de 0 (38%) -1 (62%). La localització tumoral més freqüent va ser la bufeta (74.3%). El 78.1% dels pacients presentaven metàstasis visceral, essent el 30.9% hepàtiques. El 37.6% dels pacients s'havia sotmès a cistectomia prèvia. Un 22.2% dels pacients presentava valors d'hemoglobina $< 10\text{g/dL}$. El 26.7% dels pacients no presentava cap factor de risc de Bellmunt², el 37.9% tenia un, el 28.6% tenia dos factors de risc i el 6.8% tres. Respecte els tractaments previs, el 99.7% havia rebut quimioteràpia prèvia. El 21.9% dels pacients no havien rebut cap tractament previ per a la malaltia metastàtica, el 38.6% n'havia rebut un i el 39.5% ≥ 2 .

IMVigor 211

De 443 pacients que van rebre quimioteràpia, 242 (55%) van rebre vinflunina, 148 (33%) van rebre paclitaxel i 53 (12%) van rebre docetaxel. Les característiques bàsiques entre els grups van ser similars.

Per a la població global, la mediana d'edat dels pacients inclosos era de 67 anys (31-84), el 60% tenien > 65 anys i el 19% ≥ 75 anys. Tots els pacients presentaven un ECOG de 0-1. La localització tumoral més freqüent va ser la bufeta (~70%). El 77% dels pacients presentaven metàstasis visceral, essent el 30% hepàtiques. Un 15% dels pacients presentava valors d'hemoglobina $< 10\text{g/dL}$. El 30% dels pacients no presentava cap factor de risc de Bellmunt. Respecte els tractaments previs, un 73% havia rebut tractament sistèmic previ per a la malaltia metastàtica.

² factor de risc de Bellmunt: presència de metàstasis hepàtiques, nivell d'hemoglobina $< 10\text{ g / dL}$ i ECOG PS > 0

5.1.4 Resultats

Taula 7. Resultats de l'estudi IMVigor 210

Resultats	IMVigor 210			
	Cohort 1 (n=119)	Cohort 2 (n=310)	Cohort 1 Expressió PDL1>5% (anàlisi subgrups exploratori)	Cohort 2 Expressió PDL1>5% (anàlisi subgrups exploratori)
TRO avaluada per CRI				
% Pacients amb resposta, IC95%	22,7(15,5-31,3)	15,8 (11,9-20,4)	28,1 (13.8-46.8)	28,0% (IC 95% 19,5-37,9)
RC, (% IC95%)	9,2 (4,7-15,9)	6,1 (3,7-9,4)	12,5 (3.5-29)	
RP, (% IC95%)	13,4 (7,9-20,9))	9,7 (6,6-13,5)	15,6 (5.3-32.8)	
TRO avaluada per investigador (només cohort 2)	-	19,7% (IC 95% 15,4-24,6)	-	29,0% (IC 95% 20,4-38,9)
Variables secundàries/ exploratòries				
Durada de la resposta avaluada per CRI; Mediana en mesos (IC 95%)	NE (3.7-21.0)	NE (2,1-22,6)	NE (11.1-NE)	NE
SLP avaluada per CRI; Mediana en mesos (IC 95%)	2,7 (2,1-4,2)	2,1(2,1-2,1)	4,1 (2,3-11.8)	-
SG, Mediana en mesos (IC 95%)	15,9 (10,4-NE)	7,9 (6,7-9,3)	12,3 (6-NE)	11,9 mesos (IC 95% 9,0-no estimable).
Taxa SG als 12 mesos (%)	57,2	36,9	52,4	36,9
NE: No estimada.				
Dades actualitzades: cohort 1: data de tall 4 de juliol de 2016; cohort 2: data de tall de 27 de novembre 2015.				

Taula 8. Resultats de l'estudi IMVigor 211

Resultats	IMVigor 211					
	Població IC 2/3		Població IC 1/2/3		Població ITT	
	Atezolizumab	Quimioteràpia	Atezolizumab	Quimioteràpia	Atezolizumab	Quimioteràpia
	n= 116	n= 118	n= 316	n= 309	n=467	n= 464
SG , Mediana en mesos (IC 95%)	11,1 (8,5-15,5)	10,6 (8,4-12,2)	8.9 (8.2-10.9)	8.2 (7.4-9.5)	8.6 (7.8-9.6)	8.0 (7.2-8.6)
	HR 0,87 (0,63–1,21) p=0,41		HR 0.87 (0.71-1.05) p=0.1392		HR 0.85 (0.73-0.99) p=0.0378	
Taxa SG als 12 mesos (%)	46.4 %(37.3-55.6)	41.2% (32.2-50.3)	40% (34.6-45.5)	33.2% (27.7-38.6)	39.2% (34.8-43.7)	32.4% (28.0-36.8)
Variables secundàries/ exploratòries						
SLP avaluada per CRI; Mediana en mesos (IC 95%)	2.4 (2.1-4.2)	4.2 (3.7-5.0)	ND	ND	2,1 (2,1-2,2)	4,0 (3,4-4,2)
Durada de la resposta avaluada per CRI; Mediana en mesos del temps fins a l'esdeveniment (IC 95%)	15,9 (10,4–NE)	8,3 (5,6–13,2)	15.9 (9.9-NA)	8.3 (6.3-13.2)	21.7 (13.0-21.7)	7.4 (6.1-10.3)
TRO avaluada per CRI	23 % (15.6-31.9)	21.6 % (14.5-30.2)	14.1% (10.44-18.47)	14.7% (10.93-19.18)	13.4 % (10.5-16.9)	13.4% (10.5-16.9)
Diferència en taxes de resposta	1.46 ((-)9.32-12.24)		(-)0.60 ((-)6.14-4.93)		(-)0.03 ((-)4.43-4.37)	
RC (%)	7	7	ND	ND	3	3
RP (%)	16	15			10	10
ME(%)	20	32			20	35
RC: resposta completa; RP: resposta parcial; ME: malaltia estable; ND:no disponible Tall de dades Març 2017						

IMVigor 210:

Cohort 1: Les diferències en la variable principal de l'estudi (TRO) no eren estadísticament significatives en comparació amb el control històric del 10%. La durada mediana del tractament va ser de 15 setmanes.

Cohort 2: els resultats de la TRO van ser estadísticament significatius en l'anàlisi principal (tall de dades de maig de 2015) per als subgrups IC2/3, IC1/2/3 i per la població global (en comparació amb el control històric del 10%). No es van repetir formalment les anàlisis estadístiques per a les anàlisis actualitzades amb els talls de dades posteriors. La durada mediana del tractament va ser de 12 setmanes.

IMVigor 211: Atezolizumab no va demostrar una millora en l'SG estadísticament significativa en comparació amb la quimioteràpia. Seguint un procediment jeràrquic es va analitzar primer la població IC 2/3, i tampoc es van observar diferències estadísticament significatives en aquesta població (mediana d'SG d'11,1 mesos i de 10,6 mesos per atezolizumab i quimioteràpia respectivament, HR d'SG de 0,87 (0,63-1,21; $p=0,41$). Com a conseqüència del disseny de l'estudi, no es van poder realitzar assaigs formals de significació estadística de l'SG en la població IC 1/2/3 ni el global de pacients de l'estudi, i els resultats d'aquestes anàlisis són només exploratòries.

A la data de tall de les dades (13 de març de 2017), en la població per intenció de tractar, el 28% dels pacients del grup d'atezolizumab, i el 19% dels del grup de quimioteràpia romanien en tractament. Els pacients van rebre atezolizumab durant una mediana de 2.8 mesos (0-24), 2.1 mesos per vinflunina i paclitaxel i 1.6 mesos per docetaxel.

Resultats de subgrups

En una anàlisi predeterminada, els nivells més alts d'expressió de la immunohistoquímica PD-L1 sobre cèl·lules immunes es van associar amb una taxa de resposta més alta a atezolizumab i a una supervivència global més llarga. Per contra, la freqüència d'expressió de PD-L1 a les cèl·lules del tumor eren baixes i no presentaven una associació amb una resposta objectiva, donant suport addicional a la importància de la immunitat adaptativa en el benefici clínic als inhibidors immunològics.

IMVigor 211: En general, els resultats de subgrups van ser consistents amb els de la població global. En els pacients PD-L1 positius la SG va ser de 8,9 mesos per atezolizumab vs. 8,2 mesos amb quimioteràpia (HR: 0,87, IC 95%: 0,71-1,05; $p = 0,14$).

Tanmateix, en l'anàlisi per subgrups predeterminats es suggereix un efecte diferent segons la quimioteràpia administrada en el grup control, malgrat les anàlisis són exploratòries. Per exemple, quan es va analitzar la SG d'atezolizumab respecte els taxans en monoteràpia els resultats van ser significativament superiors per a la branca experimental (8,3 vs 7,5 mesos; HR de 0,75 (IC95%: 0,60-0,94). Respecte la vinflunina, no es van observar diferències (HR 0,92).

Qualitat de vida

No es disposa de dades de qualitat de vida de l'estudi IMVigor210. A l'estudi IMVigor 211 es contemplava la qualitat de vida com a variable secundària. Es van avaluar els resultats de l'estat de salut global, funcionament físic i fatiga segons el qüestionari EORTC QLQ-C30 en la població ITT. Les dades disponibles en relació a la qualitat de vida d'aquest estudi són molt escasses. Segons la informació publicada, els canvis mitjans en aquestes puntuacions van empitjorar inicialment en ambdós grups, però van tornar al nivell basal després de diversos cicles i es van mantenir estables posteriorment pel grup d'atezolizumab. Les puntuacions mitjanes van ser pitjors, especialment per a la fatiga, en el grup de quimioteràpia. Encara que les taxes de deteriorament eren baixes en el moment de l'anàlisi, la mediana de temps fins al deteriorament va ser similar entre els grups per l'estat de salut global i es va prolongar amb el tractament amb atezolizumab en la funció física i la fatiga.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

La base de dades de seguretat global d'atezolizumab inclou un total de 2160 pacients, incloent 1636 (75,7%) pacients amb CPNM i 524 (24,3%) pacients amb CU. En aquesta anàlisi es van tenir en compte tots els pacients en els quals es va poder avaluar la seguretat dels estudis de CPNM i del CU els de l'estudi PCD4989g i les cohorts 1 i 2 de l'estudi IMVigor 210. No es van incloure en aquesta anàlisi agrupada les dades del IMVigor 211, que es van considerar dades addicionals de seguretat.

A la dosi fixa de 1200 mg, la durada mediana de l'exposició a la medicació va ser de 2.9 mesos per a la població amb CU, amb 5 cicles rebuts de mediana i 9.8 cicles de mitjana.

En total, el 49% dels pacients havien rebut més de 3 mesos de tractament amb atezolizumab, el 33% havia rebut més de 6 mesos de tractament i el 20% havia rebut més de 12 mesos de tractament.

La durada mediana del seguiment de seguretat va ser de 3,9 mesos a la població de CU.

6.1.1 Esdeveniments adversos més freqüents

Els esdeveniments adversos (EA) més freqüents amb atezolizumab, per la població amb CU van ser fatiga (47.5%), disminució de la gana (27.3%), nàusees (25.6%), dispnea (15.3%), diarrea (21.4%), erupció cutània (11.5%), pirèxia (20.2%), anèmia (18.9%), vòmits (17.7%), mal d'esquena (17.7%), artràlgia (16.4%), tos (16.6%) i pruija (15.5%).

En concret, les dades de l'estudi IMVigor210 són:

- Cohort 1:

Es van observar EA de qualsevol grau i causa en el 95.8% dels pacients. El 66,4% van ser els relacionats amb el tractament i només el 16% van ser de grau 3/4. Els EA van motivar la suspensió del tractament únicament en el 7.6% dels pacients i el retard del tractament en el 34.5%.

• Cohort 2:

Es van observar EA de qualsevol grau i causa en el 97.7% dels pacients, el 71% d'elles relacionades amb el tractament. La majoria van ser grau 1/2, independentment del nombre de tractaments anteriors i només el 18,1% van ser de grau 3/4. No hi va haver morts relacionades amb el tractament; però, hi va haver 3 pacients amb EAs de grau 5: hemorràgia cerebral, pulmonar i oclusió intestinal. Els EA van motivar la suspensió del tractament únicament en el 3.9% dels pacients i el retard del mateix en el 32.3%.

En els 63 pacients tractats amb atezolizumab durant ≥ 1 any, només el 13% va experimentar un EA autoimmune dels quals el 3% van ser de grau 3-4. Finalment, el perfil de seguretat va ser consistent en cadascun dels subgrups per expressió de PD-L1.

IMVigor 211

En la població global es van observar EAs de qualsevol grau i causa en el 69% dels pacients d'atezolizumab i el 89% del grup de QT, el 71% d'ells relacionats amb el tractament. Els EA més freqüents amb atezolizumab es descriuen a continuació.

Taula 9. Esdeveniments adversos estudi IMVigor 211

% pacients amb EA	Atezolizumab (n=459)	Quimioteràpia (n=443)
<i>Fatiga</i>	15	26
<i>Pruïja</i>	12	3
<i>Astènia</i>	11	18
<i>Rash</i>	9	5
<i>Pirèxia</i>	9	6
<i>Pèrdua de gana</i>	12	18
<i>Diarrea</i>	11	15
<i>Nàusees</i>	10	26
<i>Dispnea</i>	4	4
<i>Anèmia</i>	5	19
<i>Estrenyiment</i>	6	33
<i>Vòmits</i>	3	14
<i>Dolor abdominal</i>	2	8
<i>Artràlgia</i>	4	9
<i>Miàlgia</i>	3	11
<i>Neutropènia</i>	1	14
<i>Inflamació de la mucosa</i>	3	10
<i>Neuropatia perifèrica</i>	1	11
<i>Disgèusia</i>	1	5
<i>Parestèsia</i>	2	6
<i>Disminució del pes</i>	3	6
<i>Alopècia</i>	0	27
<i>Neuropatia sensorial perifèrica</i>	1	9
<i>Estomatitis</i>	2	7
<i>Disminució neutròfils</i>	0	6
<i>Neutropènia febril</i>	<1	6

Comparativament amb la quimioteràpia, a l'estudi IMVigor 211, atezolizumab va presentar un perfil de toxicitat més favorable. A més atezolizumab es va associar amb un menor percentatge d'EA de grau 3/4 que la quimioteràpia, [a la població ITT 20% vs. 42%; en IC2 / 3 22.8% vs 34.8%] i un 3% d'interrupcions definitives per toxicitat amb atezolizumab enfront del 14% amb quimioteràpia.

6.1.2 Esdeveniments adversos greus

En la població de seguretat global d'atezolizumab per a totes les indicacions, la proporció de pacients que van experimentar com a mínim un EA greu de qualsevol grau amb atezolizumab en la població de tots els pacients va ser del 38,5%, essent del 44.7% concretament a la població de pacients amb CU. Els EA greus més freqüents en la població amb CU van ser les infeccions del tracte urinari (5.7%), sèpsies (2.7%), hematúria (2.7%), dispnea (2.5%), dany renal agut (2.5%), pirèxia (2.3%), embolisme pulmonar (2.1%) i deshidratació (2.0%).

6.1.3. Morts

En el moment de l'anàlisi, s'havien produït un 66% de morts en el global de pacients amb CU tractats amb atezolizumab, la majoria degudes a la progressió de la malaltia i al voltant d'un 2% a EA.

6.1.4. Discontinuations per esdeveniments adversos

La incidència de discontinuació del tractament a causa de EA va ser del 5,7% en els pacients amb CU, lleugerament inferior a l'observada en els pacients amb CPNM (7,2%).

6.1.5. Altres esdeveniments adversos d'interès (EAEI)

Igual que altres inhibidors de PD-1 / PD-L1 atezolizumab s'associa amb reaccions adverses de tipus immunològic, sent les més freqüents hipotiroïdisme (4,7%) i pneumonitis (3,1%, un d'ells mortal). Es van observar també reaccions relacionades amb la infusió. La majoria de les reaccions observades van ser reversibles i es van resoldre amb la interrupció del tractament o l'administració de corticoides.

En la població global, en relació a l'expressió d'anticossos anti-tractament (ATA, de les seves sigles en anglès), el 39% dels pacients (785/2007) van desenvolupar ATA. Es va observar una major incidència d'EA grau 3-4 en els pacients ATA-positius (47% vs. 40,1%) i d'AA greus (40,5% vs 34%).

No s'han observat diferències en seguretat pel que fa a l'expressió de PD-L1. No obstant, degut a la limitada quantitat de pacients inclosos en els cinc estudis de registre d'atezolizumab, no és possible extreure conclusions sòlides sobre la freqüència exacta dels EA immunes.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la fitxa tècnica (13) per a obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

6.2.1 Contraindicacions:

- Hipersensibilitat a atezolizumab o a qualsevol dels excipients

6.2.2 Precaucions:

- Reaccions immunomediades: La majoria van ser reversibles en interrompre l'administració d'atezolizumab i iniciar l'administració de corticosteroides i/o tractaments de suport. Poden afectar més d'un sistema orgànic i ocórrer després de l'última dosi d'atezolizumab.

6.2.3 Interaccions:

- No s'han realitzat estudis farmacocinètics formals d'interaccions medicamentoses amb atezolizumab. Com atezolizumab s'elimina de la circulació per catabolisme, no s'esperen interaccions metabòliques medicamentoses.
- S'ha d'evitar l'ús de corticosteroides sistèmics o d'immunosupressors abans de començar el tractament amb atezolizumab, per la seva possible interferència amb l'activitat farmacodinàmica i l'eficàcia d'atezolizumab. No obstant, es poden utilitzar corticosteroides sistèmics o altres immunosupressors per tractar les reaccions adverses immunorrelacionades, després de començar el tractament amb atezolizumab.

6.3. Pla de gestió de riscos

El pla de gestió de riscos inclou com a riscos importants i riscos potencials les reaccions i patologies immunomediades.

Es considera que falta informació o que les dades són limitades sobre l'ús en pacients amb antecedents de malaltia autoimmunitària activa, amb infecció viral o bacteriana preexistent, ús concomitant amb altres medicaments immuno-moduladors, potencial d'interacció farmacodinàmica amb immunosupressors sistèmics com els corticosteroides, administració concomitant de vacunes vives atenuades, ús en pacients amb insuficiència òssia greu, ús en pediatria, durant la lactància i l'ús a llarg termini.

7. Validesa interna i aplicabilitat

IMVigor 210

L'estudi pivot IMVigor 210 és un estudi de fase II de dues cohorts però sense braç comparador. Aquest disseny es podria considerar adequat en un escenari en què no hi hagi una opció terapèutica aprovada o acceptable. Tanmateix, si bé pels pacients no candidats a cisplatí com a primera línia de tractament no hi ha cap estàndard de tractament establert, a la pràctica clínica s'empren com alternativa esquemes amb carboplatí.

Pel que fa als pacients de segona línia, la vinflunina és actualment l'única opció aprovada per als pacients que han progressat durant o després d'un tractament de primera línia amb un esquema de quimioteràpia que contingui platí.

La variable principal de l'estudi (TRO) no es considera adequada. La supervivència global hagués estat d'elecció, tenint en compte el mal pronòstic de la malaltia i que la taxa de resposta no és una variable subrogada validada en el tractament immunoteràpic.

- Cohort 1: no candidats a platí

Les dades d'eficàcia d'atezolizumab com a primera línia de tractament provenen únicament d'aquest estudi d'un sol braç i sense comparador.

El disseny de l'estudi contemplava incloure una població força heterogènia respecte l'elegibilitat a platí. Segons indica l'informe EPAR, el percentatge de control històric de TRO del 10% es va basar en les dades epidemiològiques del SEER-medicare, calculant una mitjana ponderada, on aproximadament el 75% dels pacients inclosos en la cohort 1 no rebrien tractament i per tant la seva TRO esperada seria del 0% i un 25% dels pacients que podrien haver rebut tractament basat en carboplatí, per als que la TRO esperada seria del 36% (en aquests pacients s'esperaria només un 4% de millora en la taxa de resposta amb atezolizumab).

Tanmateix, no es va estratificar als pacients malgrat incloïen pacients amb característiques i pronòstic variable.

D'acord a les característiques de la població inclosa a l'estudi, malgrat ser considerada no candidata a cisplatí, si que hagués pogut rebre una quimioteràpia amb carboplatí. Per aquest motiu, la quimioteràpia amb carboplatí hagués estat un comparador històric més adequat en aquests pacients. La població inclosa a la cohort 1 presenta similituds amb la població inclosa a l'assaig EORTC 30986(6) que avalua l'eficàcia de Carboplatí-Gemcitabina (CG)) en pacients no candidats a cisplatí, malgrat algunes diferències en factors pronòstics clínicament rellevants entre els dos estudis. No hi ha dades comparatives directes entre atezolizumab i CG que permetin extreure conclusions fermes sobre els resultats d'eficàcia comparada. Tanmateix, de forma indirecte, atezolizumab es compara menys favorablement a CG pel que fa a la TRO, amb taxes de resposta del 22,7% vs 36,1%, encara que, sembla que ofereix una major durada de resposta.

A la cohort 1, amb les TRO avaluades mitjançant RECIST v1.1 del grup IC 2/3 en comparació amb una taxa de resposta de control històric preestablerta del 10%, no es va assolir significació estadística per a la variable primària ($P = 0,0717$). Els valors de p per als subgrups IC 1/2/3 i per a tots els subgrups van ser 0,0247 i 0,0031 respectivament. No obstant, aquests valors només van poder considerar-se exploratoris a causa del disseny preestablert en el qual, si no s'obtenia superioritat en la primera anàlisi, la resta no tenien validesa.

L'efecte d'atezolizumab sembla en aquest estudi ser independent del nivell d'expressió de PD-L1 en els pacients no candidats a cisplatí. En les anàlisis primàries, els pacients amb IC0 i IC1 obtenen taxes de resposta del 20,5% i del 16,7% respectivament. Les respostes semblen ser duradores. Tanmateix, l'anàlisi primària es va basar en una mediana de durada del seguiment de 8,5 mesos (en la població global) i només 14 de 23 pacients en resposta van tenir una durada de seguiment de ≥ 6 mesos, 4 ≥ 9 mesos i cap ≥ 12 mesos.

Amb les dades disponibles no és possible establir la rellevància clínica d'aquests resultats.

Per tal d'aportar més dades d'eficàcia en aquest escenari, com a requeriment post-comercialització de l'EMA caldrà disposar de les dades de l'estudi IMvigor 130 actualment en curs (19). Aquest és un estudi multicèntric de fase III, aleatoritzat i controlat per placebo d'atezolizumab en monoteràpia o en combinació amb quimioteràpia basada en platí en comparació amb la quimioteràpia basada en platí en pacients amb carcinoma urotelial LA o metastàtic prèviament no tractat. L'estudi inclou tant pacients candidats com no candidats a cisplatí.

- Cohort 2: prèviament tractats amb platí

A la cohort 2, es van assolir TRO per RECIST 1.1 i mRECIST estadísticament significatives en comparació amb una taxa de resposta de control històric preestablerta del 10%, consistent amb els controls històrics de quimioteràpia.

En aquest context es consideren més rellevants les dades de l'estudi de fase III descrit a continuació.

Imvigor 211

Es tracta d'un estudi amb disseny adequat, de fase III, i comparat amb quimioteràpia. Atès que no hi ha un tractament de segona línia considerat estàndard, l'ús de taxans o vinflunina es considera adequat.

La variable principal és la supervivència global, variable dura d'eficàcia. Per a la resta de variables, l'estudi tenia un disseny obert, però amb avaluació per part d'un comitè clínic independent que li aporta validesa.

L'aleatorització es va estratificar segons la quimioteràpia (vinflunina vs taxans), nivells d'expressió de PD-L1 a IC (<5% vs ≥ 5%), nombre de factors de risc pronòstics (0 enfront de 1-3), i metàstasis hepàtiques (si o no), tots ells rellevants per la patologia.

Atezolizumab no va assolir el seu objectiu principal, en no millorar significativament la SG enfront del braç de la quimioteràpia en el subgrup de pacients amb CU avançat amb alta expressió de PD-L1 (mediana d'SG d'11,1 mesos per atezolizumab vs 10,6 mesos per quimioteràpia p=0,41). D'acord amb el disseny jerarquitzat de l'estudi, la resta d'anàlisis no tenien valor estadístic i es consideraven exploratòries. Tanmateix, en l'anàlisi per ITT atezolizumab millorava l'SG enfront de quimioteràpia.

Les taxes de resposta observades en els estudis IMvigor 210 i IMvigor 211 són similars (lleugerament menors al IMvigor 211, aproximadament 5%), però amb dades d'SG comparables. L'SLP per atezolizumab va ser de 2,1 mesos en ambdós estudis.

La TRO va ser del 13,4% en ambdós braços de tractament, però una proporció major de pacients va assolir malaltia estable en el braç de la QT en comparació amb el braç d'atezolizumab (35,1% vs. 19,9%). Això suggereix que la proporció de pacients que es beneficien clarament de la monoteràpia amb atezolizumab és petita en l'escenari avaluat. Les corbes d'SG de Kaplan-Meier inicialment van mostrar un efecte de tractament favorable al braç control amb una separació després d'aproximadament 7 mesos a favor del braç d'atezolizumab, que es va mantenir posteriorment suggerint un benefici clínic significatiu per a aquells pacients que van aconseguir una resposta. Tanmateix, les anàlisis retrospectives no van poder identificar les característiques per seleccionar una població amb major probabilitat de beneficiar-se de atezolizumab.

Respecte la quimioteràpia, la durada de les respostes amb atezolizumab va ser substancialment més llarga en l'estudi IMvigor 211 (DR mediana 21,7 vs. 7,4 mesos per atezolizumab envers el braç control).

Pel que fa a la seguretat, IMvigor 211 va confirmar les dades de seguretat de IMvigor 210 i va demostrar un millor perfil de toxicitat que la quimioteràpia.

En conjunt, per a la població amb CU, atezolizumab va ser generalment ben tolerat en una població de pacient fràgil. Es va observar una major incidència d'infecció del tracte urinari i hematúria en comparació amb la població amb càncer de pulmó, degut a la malaltia subjacent.

Pel que fa a l'eficàcia segons l'expressió de PD-L1, a l'estudi IMVigor 211, una elevada expressió de PD-L1 es va associar amb millors resultats d'eficàcia per atezolizumab. No obstant, la mateixa associació també es va observar al braç control.

Encara que en els estudis realitzats amb aquests fàrmacs per a diverses indicacions han demostrat que l'eficàcia es correlaciona amb l'expressió del PDL-1, també s'ha observat resposta en aquells tumors que no expressaven PDL-1.

Tanmateix, al març de 2018, l'EMA va restringir la indicació amb atezolizumab, que inicialment era "per al tractament de pacients adults amb CU LA o metastàtic que es considera no candidat a cisplatí " afegint la restricció d'"aquells pacients amb tumors amb una expressió PDL-1 $\geq 5\%$ ".

Aquesta recomanació es basa en la revisió de les dades del comitè independent de seguiment de dades (IDMC) sobre l'estudi IMvigor 130 (WO30070)(19).

- En aquest estudi, en el subgrup de pacients amb tumors que expressaven baixos nivells de PD-L1 ($< 5\%$), es va observar una disminució de l'SG dels pacients tractats amb atezolizumab en monoteràpia (braç B) en comparació amb els pacients tractats amb quimioteràpia basada en platí (Braç C). En el subgrup de pacients amb tumors que expressaven alts nivells de PD-L1 ($\geq 5\%$), als resultats provisionals no es va observar aquesta troballa.
- Basant-se en la revisió preliminar de les dades de supervivència en tots els pacients assignats aleatòriament, el comitè revisor de les dades va recomanar el tancament del braç B (Atezolizumab en monoteràpia) per als pacients amb tumors IC0 o IC1 per PD-L1. Els pacients amb tumors IC2 / 3 es van mantenir sense canvis.
- En global, les dades mostren una SG més baixa en pacients els tumors tenen una expressió de PD-L1 $< 5\%$.

Es preveu que es completi l'estudi IMVigor 130 per a l'anàlisi al novembre del 2020.

Actualment no es disposa de biomarcadors que contribueixin a seleccionar els pacients amb major probabilitat de benefici amb atezolizumab en pacients prèviament tractats amb platí.

Les dades de qualitat de vida provinents de l'estudi IMvigor 211 mostren un deteriorament inicial amb un posterior retorn al nivell inicial per atezolizumab. La mediana de temps fins al deteriorament va ser similar entre els grups per l'estat de salut global, i es va prolongar amb el tractament amb atezolizumab en la funció física i la fatiga.

En conclusió, segons l'avaluació de l'EMA, atesa l'eficàcia considerada com a mínim no inferior i el perfil de seguretat superior, atezolizumab podria considerar-se una opció de tractament alternativa acceptable tenint en compte la necessitat mèdica no satisfeta d'aquest entorn. Consideren per majoria que el balanç benefici-risc és favorable per les indicacions aprovades. Hi va haver disparitat d'opinions en l'avaluació amb alguns dels membres en contra de l'aprovació de la indicació per considerar escassa l'evidència disponible.

Segons l'escala ESMO-MCBS versió 1.1 que valora la magnitud del benefici clínic que aporta un fàrmac oncològic, atezolizumab en la indicació de pacients prèviament tractats amb cisplatí obtindria una puntuació de 3 (1-4) mentre que en pacients prèviament no tractats no es pot valorar atès que l'estudi era no controlat. (20)

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament / Cost incremental

A la taula 10, es presenten els costos del tractament amb atezolizumab davant del cost dels comparadors.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos. Només s'inclou el cost dels fàrmacs, sense tenir en compte l'aprofitament de vials.

Taula 10. Cost d'atezolizumab i dels seus comparadors

	Atezolizumab	Carboplatí+Gemcitabina	Vinflunina¹	Taxans
Presentació	Tecentriq [®] 1200 mg/20 mL:	Carboplatí vial 150 i 450 mg Gemcitabina vial 1g i 200 mg	Javlor [®] vial 50 i 250 mg	Paclitaxel vial 30,100,300 mg Docetaxel vial de 20 i 80mg
Preu envàs / Preu unitari†	4.318,17€	Carboplatí 10 mg/ml, 45 ml: 71,51 € Gemcitabina 1g: 45,45 €, 200 mg:9,09€	Javlor 250 mg/10ml: 817,7€ Javlor 50 mg/2ml: 163,54€	Paclitaxel 300 mg=88.4€ Docetaxel 80mg: 182,9€ Docetaxel 20 mg=45.69€
Posologia	1200 mg en perfusió intravenosa cada 3 setmanes	Gemcitabina 1,000 mg/m ² dies 1,8 (3400 mg)+ Carboplatí AUC 5 dia 1 / 21 dies (375 mg)	320 mg/m ² en perfusió intravenosa en 20 minuts cada 3 setmanes (544 mg)	Paclitaxel 175 mg / m ² cada 3 setmanes (297.5mg) o docetaxel 75 mg / m ² cada 3 setmanes (127.5mg)
Cost dia/cicle	4.318,17 €	154.53€+71.51=226.04€	1.799 €	Paclitaxel=88.4€ Docetaxel=320€
Cost tractament	17.273 € (4 cicles, 1a línia) - 12.954,51 € (3 cicles en prèviament tractats)	1808.32 € (5.8 mesos (8 cicles)	5.397 € (9,5 setmanes (3 cicles))	Paclitaxel= 25.2€ (3 cicles) Docetaxel=640€ (2 cicles)
Cost incremental anual (cost referència – cost comparador)‡	15.464€ respecte 1a línia 12929,3€- 12.314,5€ respecte 2a línia ¹	Referència per 1a línia	Referència per 2a línia ¹	

† Preu en €, PVL notificat + IVA4%. Per atezolizumab i vinflunina a més es descompta el RD%

Càlculs considerant una superfície corporal de 1.7 m² i un filtrat glomerular de 50 ml/min segons la mediana dels pacients inclosos a l'estudi EORTC 30986.

¥ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

No s'inclouen nivolumab, pembrolizumab a la taula malgrat tenir indicació aprovada per la EMA atès que aquesta indicació no està finançada per part del SNS. Avelumab i durvalumab no s'inclouen en no disposar encara de la indicació aprovada.

Atezolizumab només té finançada la indicació en segona línia.

¹Vinflunina es considera fàrmac d'ús excepcional pel Programa d'harmonització farmacoterapèutica de CatSalut i per tant es consideren només els taxans (21)

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Taula 11. Estimació de la població diana

Estimació de la població diana en tractaments de durada limitada		
Escenari: carcinoma urotelial localment avançat o metastàtic		
Àmbit i horitzó temporal: Catalunya. Horitzó temporal 1any.		
Estimació: dades epidemiològiques disponibles(22)(23)(1)(24)(25).		
Població segons IDESCAT 2018(26)		7.534.813
Població de referència (habitants) amb carcinoma de bufeta (23)		2.535
A. Població amb carcinoma de bufeta urotelial	90% (a)	2.281
B. Població amb la malaltia en l'estadi que s'indica el fàrmac.		
b.1 Pacients amb malaltia amb invasió muscular de novo	25% de (a)	570
b.1.1 Pacients amb malaltia en progressió (metastàtics al diagnòstic o que progressen de LA)	50% de (b.1)	285
b.2 Pacients amb malaltia sense invasió muscular de novo	75% de (a)	1711
b.2.1 Pacients amb malaltia en progressió amb invasió	15% de (b.2)	257
b.2.1 Pacients amb progressió metastàtica	50% de b.2.1	128
C. Població amb CU LA avançat o metastàtic	b.1.1+b.2.1	413
D. Població tributària de tractament actiu de 1a línia	80% de C	330
d.1 Població tributària de tractament actiu de 1a línia amb platins (cisplatí o carboplatí)	90% de D	264
E. Població no candidata a cisplatí com a 1a línia (per comorbiditats, podrien ser candidats a carboplatí)	50% de D	165
E.1 pacients amb expressió de PDL1≥5% *	25-30% de E	41-49
F. Població candidata a 2a línia de tractament (després d'haver rebut QT basada en platins)	50% de d.1	132

Observacions:

*Als estudis IMvigor 210 i 211, el 25-30% dels pacients presentaven una expressió de PD-L1 $\geq 5\%$. Es considera aquest percentatge per a l'estimació de pacients tributaris a atezolizumab com a primera línia segons la indicació de la EMA.

S'estima que entre el 60%-80% dels pacients són candidats a una segona línia segons l'estudi de Di Lorenzo (27) i l'estudi EPICURE (24) respectivament. Segons consens d'experts aquest percentatge es considera inferior, del 50%.

La població diana anual màxima de candidats al tractament amb atezolizumab en pacients amb CU en primera línia de tractament i no candidats a cisplatí, s'estima que és de 41-49 pacients i com a segona línia després de platins previs de 132 pacients en l'àmbit del SISCAT. Cal tenir en compte que es disposa d'altres alternatives de tractament en ambdós escenaris.

Segons les estimacions de pacients, el potencial tractament de 41-49 pacients (com a primera línia) en l'àmbit de Catalunya, suposaria un impacte pressupostari anual de 708.193 €-846.377€ (4 cicles) i el tractament de 132 pacients (com a segona línia) suposaria un impacte pressupostari anual de 1.709.994 € (3 cicles). TOTAL: 2.418.187€-2.556.371€

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

SEOM Clinical Guideline for treatment of muscle-invasive and metastatic urothelial bladder cancer (2016)(28) (només s'inclouen les recomanacions relatives a l'escenari avaluat. El document és previ a la publicació de les dades d'immunoteràpia)

- Per als pacients de primera línia, tant Cisplatí-Gemcitabina com l'esquema MVAC es consideren opcions estàndard. Es prefereix CG sobre MVAC principalment degut al seu millor perfil de seguretat. Nivell d'evidència: 1. Grau de recomanació: A.
- Per als pacients no candidats a cisplatí de primera línia, Carboplatí-Gemcitabina s'hauria de considerar l'opció de tractament preferida. Nivell d'evidència: 1. Grau de recomanació: A.
- Per als pacients que progressen després de tractament amb platí, oferir vinflunina. O tractament en un assaig clínic com a alternativa.

European Society of Medical Oncology (ESMO) Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2014(29) (el document és previ a la publicació de les dades d'immunoteràpia)

- La quimioteràpia combinada amb GC (gemcitabina / cisplatí) o MVAC metotrexat, vinblastina, adriamicina i cisplatí) és l'estàndard en pacients avançats quirúrgicament irreseccables i metastàtics candidats a rebre cisplatí [I, A]. GC és menys tòxic que MVAC [I, A]. MVAC es tolera millor amb l'ús del factor estimulant de colònies granulòcits (G-CSF) [III, B]
- Els pacients no candidats a quimioteràpia basada en cisplatí poden rebre un esquema basat en carboplatí o un taxà o gemcitabina en monoteràpia. Carboplatí-Gemcitabina és el tractament d'elecció en aquests pacients [I, A].
- La vinflunina és l'únic fàrmac aprovat en la recaiguda metastàtica [I, B]: no obstant, es desconeix si altres agents utilitzats en aquest entorn tindrien un benefici similar.

ASCO (ASCO Key Recommendations for MIBC and Metastatic Bladder Cancer) 2016 (30)

(només s'inclouen les recomanacions relatives a l'escenari avaluat. El document és previ a la publicació de les dades d'immunoteràpia)

- La decisió multidisciplinària és fonamental per a la gestió òptima dels pacients amb càncer de bufeta amb invasió muscular (MIBC) i el metastàtic (per exemple, s'ha de fer derivació a un oncòleg mèdic per la discussió sobre quimioteràpia neoadjuvant i derivació a un oncòleg radioterapeuta per la discussió sobre la preservació de la bufeta en pacients amb malaltia muscular invasiva). La implementació d'aquestes directrius requereix la integració de l'experiència en urologia i d'oncologia mèdica i radioteràpia per proporcionar el màxim nivell d'atenció als pacients.
- Tractaments de primera línia per a pacients amb malaltia metastàtica: ús de quimioteràpia combinada amb cisplatí: gemcitabina més cisplatí, MVAC (metotrexat, vinblastina, doxorubicina i cisplatí) o MVAC d'alta dosi amb factor estimulant de colònies de granulòcits.

- Tractament de primera línia en pacients no aptes per cisplatí: utilitza quimioteràpia combinada amb carboplatí o agents en monoteràpia.
- En pacients que experimenten progressió després de la quimioteràpia combinada amb platí per a la malaltia metastàtica, és d'elecció la inclusió a l'assaig clínic. Alternativament, es pot oferir tractament en monoteràpia (p. Ex., Paclitaxel, docetaxel o vinflunina, si escau).

NCCN clinical guidelines-Bladder cancer v. 5.2018(31)

Primera línia de tractament LA o metastàtic

Candidats a platí: Gemcitabina+cisplatí o DDMVAC (categoria 1)

No candidats a platí:

Es recomana inclusió en assaigs clínics

- Gemcitabina+carboplatí
- Atezolizumab o pembrolizumab (només en pacients amb tumors que expressin PD-L1 (>5% per atezolizumab, >10% per pembrolizumab) o no candidats a cap quimioteràpia basada en platí, independentment de PD-L1) (categoria 2A)

Línies posteriors de tractament (després de platí)

Es recomana la inclusió en assaig clínic.

Opció preferida: Pembrolizumab (categoria 1)

Altres esquemes alternatius preferits (categoria 2A): Atezolizumab, nivolumab, durvalumab, avelumab

Altres esquemes recomanats (categoria 2A): nab-paclitaxel, paclitaxel o docetaxel, gemcitabina o pemetrexed

EAU Guidelines on Muscle Invasive Bladder cancer 2018 (32)

Tractament de primera línia en pacients no candidats a cisplatí:
Recomanen l'ús de pembrolizumab o atezolizumab, o bé de quimioteràpia combinada amb carboplatí

Tractament de segona línia:

Recomanen pembrolizumab, atezolizumab o nivolumab per als pacients que progressen durant o després de la quimioteràpia basada en platí per a la malaltia metastàtica. Alternativament, recomanen oferir un tractament d'assaig clínic.

Tractaments posteriors:

Consideren la vinflunina una opció de segona línia de tractament en pacients amb malaltia metastàtica si la immunoteràpia o la quimioteràpia de combinació no és una opció. Alternativament, oferir assaig clínic o tractament de suport.

Informe de posicionament terapèutic (33)

La conclusió de l'Informe de Posicionamiento Terapéutico atezolizumab (Tecentriq®) en el tratamiento de carcinoma urotelial (27/07/2018), és la següent:

En primera línia: atezolizumab podria ser una alternativa de tractament a pembrolizumab en el tractament de CU localment avançat o metastàtic en pacients no candidats a cisplatí, sense que sigui possible posicionar un tractament per davant d'un altre. Tant a atezolizumab com pembrolizumab els manquen assaigs clínics controlats en aquesta indicació. Tots dos agents podrien aportar avantatges d'eficàcia i seguretat enfront de la quimioteràpia utilitzada en aquest context.

El Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'EMA modificarà* la indicació d'atezolizumab a CU per restringir-la a aquells pacients amb tumors que expressin PD-L1 $\geq 5\%$ en el cas d'ús en primera línia de tractament.

En segona línia: atezolizumab no ha estat avaluat en pacients amb metàstasis cerebrals o leptomeningies actives o malalties autoimmunes actives i les dades són molt limitades en pacients amb ECOG 2. Considerant els inhibidors de PD-L1/PD-1 pembrolizumab i atezolizumab, és difícil extreure conclusions robustes sobre si hi ha un major benefici associat a un tractament en particular, si bé, sembla clar que pembrolizumab és el que presenta una major robustesa de les dades i el que ha demostrat millorar la SG (2,9 mesos enfront de quimioteràpia), encara que es requereixen dades a llarg termini. Nivolumab manca d'assaigs clínics amb comparadors actius. En qualsevol cas els tres fàrmacs d'aquest grup aporten avantatges de seguretat enfront de la quimioteràpia en pacients amb CU, després del fracàs a teràpia prèvia basada en platí.

S'ha de tenir en compte que no en tots els pacients estaria indicat l'ús d'immunoteràpia a l'inici del tractament, de manera que es recomana en la mesura del possible seleccionar de manera individualitzada als mateixos.

Consideracions finals del grup coordinador: després de la decisió de finançament i preu, el GCPT no considera necessari modificar el posicionament.

*L'informe de posicionament terapèutic és previ a la resolució de l'EMA en relació a la restricció per l'expressió de PD-L1.

Avaluacions per altres organismes

Taula 12. Recomanacions d'altres organismes sobre atezolizumab

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Anglaterra	06.2018: (34) Atezolizumab es recomana com una opció per tractar el carcinoma urotelial LA o metastàtic en adults tractats prèviament amb quimioteràpia amb platí, només si: -s'atura el tractament als 2 anys de tractament ininterromput o abans en cas de progressió de la malaltia i -si la companyia ofereix el descompte acordat per atezolizumab 12.2017, actualització 7.2018 (35): atezolizumab per al tractament del carcinoma urotelial LA o metastàtic, PD-L1 positiu, quan el tractament amb cisplatí no és adequat es recomana a través del Cancer Drugs Fund només en: -pacients amb tumors amb expressió de PD-L1≥5% -pacients que complexin els criteris definits a l'acord d'accés al fàrmac (36)
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	03.2018: (37) No accepta el seu ús en carcinoma urotelial en considerar que el seu cost en relació al seu benefici en salut era massa elevat. Addicionalment, el laboratori no va aportar una evidència clínica i econòmica prou robusta com per obtenir l'aprovació per part del SMC.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	No avaluat
Haute Autorité de Santé (HAS)	França	01.2018: (38) Es va considerar insuficient l'evidència al respecte d'atezolizumab en la indicació de CU. Al febrer de 2018 el laboratori va retirar la sol·licitud d'avaluació.

Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 13. Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en el mateix escenari.

	ATEZOLIZUMAB Tecentriq®	CARBOPLATÍ +GEMCITABINA	TAXANS	VINFLUNINA Javlor®	NIVOLUMAB Opdivo®	PEMBROLIZUMAB Keytruda®	AVELUMAB	DURVALUMAB
Posologia	1.200 mg cada 3 setmanes	Gemcitabina 1,000 mg/m ² dies 1,8 + carboplatí AUC 5 dia 1 / 21 dies	Paclitaxel 175 mg / m ² cada 3 setmanes o docetaxel 75 mg / m ² cada 3 setmanes	320mg/m ² cada 3 setmanes	240 mg cada 2 setmanes	200 mg cada 3 setmanes	10 mg/kg cada 2 setmanes	10 mg/kg cada 2 setmanes
Via d'administració	intravenosa	intravenosa	intravenosa	intravenosa	intravenosa	intravenosa	intravenosa	intravenosa
Indicació aprovada en l'escenari avaluat	En monoteràpia per al tractament de pacients adults amb CU LA o metastàtic: després de la quimioteràpia prèvia que contingui platí o els que no són considerats aptes per al tractament amb cisplatí i els tumors tenen una expressió de PDL1 > 5% Indicació finançada només 2a línia.	Carboplatí: Càncer de bufeta invasiu o metastàtic Gemcitabina està indicada en el tractament de càncer de bufeta localment avançat o metastàtic, en combinació amb cisplatí	Sense indicació aprovada en c.bufeta	Carcinoma avançat o metastàtic de cèl·lules transicionals del tracte urotelial en el qual ha fracassat un tractament previ que inclogui derivats del platí.	En monoteràpia per al tractament de pacients adults amb CU irreseccable LA o metastàtic després del fracàs a un tractament previ basat en platí. Decisió de finançament negativa al SNS	EMA: En monoteràpia està indicat per al tractament del CU LA o metastàtic en adults que hagin rebut quimioteràpia prèvia basada en platí o que no es considerin candidats a platí Decisió de finançament negativa al SNS FDA: CU LA o M En pacients no candidats a cisplatí i amb expressió de PD-L1 ≥ 10; o en no candidats a cap platí independentment de PD-L1.	Només té indicació a FDA(39): (aprovació accelerada): CU LA o metastàtic en progressió durant o després de la quimioteràpia amb platí. O en progressió de la malaltia dins dels 12 mesos de tractament neoadjuvant o adjuvant amb quimioteràpia amb platí	Només té indicació a FDA(40) (aprovació accelerada): CU LA o metastàtic en progressió durant o després de la quimioteràpia amb platí. O en progressió de la malaltia dins dels 12 mesos de tractament neoadjuvant o adjuvant amb quimioteràpia amb platí

						En pacients prèviament amb progressió de la malaltia durant o després de la quimioteràpia amb platí o en un termini de 12 mesos del tractament (neo)adjuvant amb quimioteràpia que conté platí		
EA destacables	fatiga, pèrdua de gana, nàusees, restrenyiment, infecció del tracte urinari, diarrea i pirèxia	G:nàusees, elevacions enzims hepàtics, proteïnúria i hematúria, dispnea, erupció cutània Carboplatí: alteracions hematològiques, alteracions gastrointestinals, hepatotoxicitat	Neutropènia, neutropènia febril, reacció d'hipersensibilitat, neuropatia	Neutropènia i anèmia, anorèxia, nàusees, estomatitis / mucositis, vòmits, dolor abdominal i diarrea,astènia	Astènia, erupció cutània, dolor múscul-esquelètic, pruija, diarrea, nàusees, pèrdua de gana, tos, dispnea, restrenyiment, artràlgia, infecció, mal de cap, dolor abdominal i pirèxia	Astènia, dolor múscul-esquelètic, pèrdua de gana, pruija, diarrea, nàusees, erupcions cutànies, pirèxia, tos, dispnea, restrenyiment, dolor i dolor abdominal.	Astènia, reaccions infusionals, dolor múscul-esquelètic, pèrdua de gana, nàusees i infecció urinària.	Astènia, dolor múscul-esquelètic, restrenyiment, pèrdua de gana, nàusees, edema perifèric i infecció urinària.

Segons el dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria sobre l'ús de vinflunina per al tractament de pacients adults amb carcinoma avançat o metastàtic de cèl·lules transicionals del tracte urotelial en els que hagi fracassat un tractament previ que inclogués derivats del platí, aquest fàrmac es considera com a medicament d'ús excepcional atesa l'evidència científica desfavorable.(21)

Taula 14. Eficàcia dels comparadors en la mateixa indicació.

Fàrmac/Estudi	Disseny	Tractament	Variable principal	Variables secundàries
EORTC 30986(6)	Fase II/III No candidats a cisplatí N=238	Carboplatí+gemcitabina (CG) vs metotrexat/carboplatí/vinblastina/doxorubicina (MVAC)	TRO 41.2% vs 30.3% RC 36.1% vs 21%	SLP: diferències no significatives SG: 9.3 mesos vs 8.1 p=0.6 %SG 5 anys=13% vs 15.3% SLP 9.8% vs 11.3% CG millor perfil seguretat
EORTC 30924 (8)(7)	Fase III N=263 No candidats a cisplatí	metotrexat/carboplatí/vinblastina/doxorubicina (MVAC) vs metotrexat/carboplatí/vinblastina/doxorubicina + factor estimulant de colònies (DD-MVAC)	TRO 64% vs 50% p=0.06 21% vs 9% RC P=0.009	DD-MVAC 9.5 mesos vs. M-VAC 8.1 mesos %SG 5a=21.8% HD-M-VAC vs. 13.5% MVAC.
Pembrolizumab (KEYNOTE-052)(41)(42)	Fase II no candidats a platí, prèviament no tractats N=100	Pembrolizumab en monoteràpia	TRO 29,2%, RC 7%;	SLP=2,1 mesos SG= 11 mesos
Pembrolizumab (KEYNOTE-045)(43)(42)	Fase III, pretractats amb platí N=542	Pembrolizumab envers QT a elecció de l'investigador (paclitaxel, docetaxel, vinflunina)	SG 10.3 vs 7.4 mesos (HR 0.73, p=0.0022) SLP 2.1 vs 3.3 mesos (HR SLP =0.98)	TRO: 21.1% vs 11.4%; RC 7% vs 3.3%; ME: 17% vs 34%
Nivolumab (CheckMate-275)(44)(45)	Fase II, pretractats amb platí N=265	Nivolumab en monoteràpia	TRO 19.6%;	SG 8.7 mesos DR 10.4 mesos
Durvalumab (Study 1)(40)(46)	Fase I/II, pretractats amb platí N=182	Durvalumab en monoteràpia	TRO 17,8%; RC 7% DR no assolida	PD-L1 ≥25%: TRO 27.6% PD-L1 <25%: TRO 5.1%
Avelumab (JAVELIN)(39)(47)	Fase I, pretractats amb platí N=44	Avelumab en monoteràpia	TRO 18.2%,5 RC, 2RP	DR no assolida SG: 13.7 mesos %SG 12 mesos: 54.3% SLP: 11.6 setmanes
Vinflunina(12)	Fase III N=370 pretractats amb platí	Vinflunina + MTS vs MTS	SG 6.9 vs 4.6 mesos (HR 0.88, 9=0.28)	SLP: 3 vs 1.5 mesos TRO 8.6% vs 0%
Taxans (48)(49)(50)	Fases II	Paclitaxel en monoteràpia Docetaxel en monoteràpia	D: TRO 6-13% P:7-10%	SG (D) =9 mesos SG (P)=7.2 mesos
MTS=millor tractament de suport; D: docetaxel; P: paclitaxel				

Bibliografia

1. CHMP. Tecentriq, INN-atezolizumab. 2017 [citad 16 novembre 2017]; Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004143/WC500235780.pdf
2. Miyazaki J, Nishiyama H. Epidemiology of urothelial carcinoma. Int J Urol [Internet]. octubre 2017 [citad 13 setembre 2018];24(10):730-4. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28543959>
3. Globocan 2012 - Home [Internet]. [citad 23 gener 2018]. Disponible a: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
4. Treatment of metastatic urothelial cancer of the bladder and urinary tract - UpToDate [Internet]. [citad 24 agost 2018]. Disponible a: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-metastatic-urothelial-cancer-of-the-bladder-and-urinary-tract?search=16%09Joaquim Bellmunt, MD P. Treatment of metastatic urothelial cancer of the bladder and urinary tract&source=>
5. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-Term Survival Results of a Randomized Trial Comparing Gemcitabine Plus Cisplatin, With Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Plus Cisplatin in Patients With Bladder Cancer. J Clin Oncol [Internet]. 20 juliol 2005 [citad 13 setembre 2018];23(21):4602-8. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034041>
6. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. J Clin Oncol [Internet]. 10 gener 2012 [citad 6 setembre 2018];30(2):191-9. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162575>
7. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. Eur J Cancer [Internet]. gener 2006 [citad 18 setembre 2018];42(1):50-4. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330205>
8. Sternberg CN, de Mulder PHM, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Randomized Phase III Trial of High-Dose-Intensity Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin (MVAC) Chemotherapy and Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor Versus Classic MVAC in Advanced Urothelial Tract Tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol No. 30924. J Clin Oncol [Internet]. 15 maig 2001 [citad 18 setembre 2018];19(10):2638-46. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352955>
9. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R, Schutz FAB, Salhi Y, Winquist E, et al. Prognostic Factors in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract Experiencing Treatment Failure With Platinum-Containing Regimens. J Clin Oncol [Internet]. 10 abril 2010 [citad 24 agost 2018];28(11):1850-5. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231682>
10. Bellmunt J, Albanell J, Paz-Ares L, Climent MA, González-Larriba JL, Carles J, et al. Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. Cancer [Internet]. 15 agost 2002 [citad 24 agost 2018];95(4):751-7. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209718>
11. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone After a Platinum-Containing Regimen in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. J Clin Oncol [Internet]. 20 setembre 2009 [citad 3 setembre 2018];27(27):4454-61. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687335>

12. Bellmunt J, Fougeray R, Rosenberg JE, von der Maase H, Schutz FA, Salhi Y, et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol* [Internet]. 1 juny 2013 [citat 3 setembre 2018];24(6):1466-72. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23419284>
13. CHMP. Atezolizumab vejiga ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO [Internet]. [citat 22 agost 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf
14. fda, cder. Label Tecentriq-HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. [citat 4 setembre 2018]. Disponible a: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>
15. Balar A V., Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):67-76.
16. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, Van Der Heijden MS, Balar A V., Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* [Internet]. 2016;387(10031):1909-20. Disponible a: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00561-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4)
17. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;6736(17):1-11.
18. Necchi A, Joseph RW, Loriot Y, Hoffman-Censits J, Perez-Gracia JL, Petrylak DP, et al. Atezolizumab in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: Post-progression outcomes from the phase II IMvigor210 study. *Ann Oncol*. 2017;28(12):3044-50.
19. Study of atezolizumab as monotherapy in combination with platinum-based chemotherapy (IMvigor130) [Internet]. [citat 5 setembre 2018]. Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02807636?term=IMvigor+130&rank=1>
20. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 | ESMO [Internet]. [citat 15 desembre 2017]. Disponible a: <http://www.esmo.org/Policy/Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale/Articles/ESMO-Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale-version-1.1>
21. Vinflunina . CatSalut. Servei Català de la Salut [Internet]. [citat 14 setembre 2018]. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/article-vinflunina#bloc4>
22. Globocan 2018_Bladder cancer _Spain [Internet]. [citat 18 setembre 2018]. Disponible a: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-fact-sheets.pdf>
23. Estadística GENCAT càncer de bufeta urinària [Internet]. [citat 6 setembre 2018]. Disponible a: <http://cancer.gencat.cat/web/ca/professionals/estadistiques/2017-Bufeta.pdf>
24. Houédé N, Locker G, Lucas C, Parra HS, Basso U, Spaeth D, et al. Epicure: a European epidemiological study of patients with an advanced or metastatic Urothelial Carcinoma (UC) having progressed to a platinum-based chemotherapy. *BMC Cancer* [Internet]. 23 desembre 2016 [citat 3 setembre 2018];16(1):752. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27664126>
25. Tecentriq: Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet]. [citat 18 setembre 2018]. Disponible a: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761034>

26. Idescat. Institut d'Estadística de Catalunya. Pàgina principal [Internet]. [citat 25 gener 2018]. Disponible a: <https://www.idescat.cat/>
27. Di Lorenzo G, Buonerba C, Bellelli T, Romano C, Montanaro V, Ferro M, et al. Third-Line Chemotherapy for Metastatic Urothelial Cancer: A Retrospective Observational Study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. desembre 2015 [citat 3 setembre 2018];94(51):e2297. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26705213>
28. Lázaro M, Gallardo E, Doménech M, Pinto, del Alba AG, Puente J, et al. SEOM Clinical Guideline for treatment of muscle-invasive and metastatic urothelial bladder cancer (2016). *Clin Transl Oncol*. 2016;18(12):1197-205.
29. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich & A. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up † on behalf of the ESMO Guidelines Working Group * incidence and epidemiology. 2014 [citat 2 octubre 2018]; Disponible a: https://academic.oup.com/annonc/article-abstract/25/suppl_3/iii40/1741392
30. Milowsky MI, Rumble RB, Booth CM, Gilligan T, Eapen LJ, Hauke RJ, et al. Guideline on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer (European Association of Urology Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 juny 2016 [citat 4 setembre 2018];34(16):1945-52. Disponible a: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.65.9797>
31. Hoimes C, Inman BA, Jimbo M, P M, Karim Kader A, Lele SM, et al. Bladder Cancer NCCN 2018-Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures [Internet]. 2018 [citat 19 setembre 2018]. Disponible a: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
32. EAU - Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer | Uroweb [Internet]. [citat 8 octubre 2018]. Disponible a: <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/?type=pocket-guidelines>
33. Página 1 de 8 ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ®) [Internet]. [citat 22 agost 2018]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-atezolizumab-Tecentriq-carcinoma-urotelial.pdf>
34. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Atezolizumab for treating locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy. 2018;(June).
35. Atezolizumab for untreated PD-L1-positive locally advanced or metastatic urothelial cancer when cisplatin is unsuitable | Guidance and guidelines | NICE. [citat 19 setembre 2018]; Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta492>
36. Cancer Drugs Fund Managed Access Agreement Atezolizumab for untreated metastatic urothelial cancer where cisplatin is unsuitable [Internet]. [citat 19 setembre 2018]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta492/resources/managed-access-agreement-july-2018-pdf-4669574797>
37. SMC bladder cancer Tecentriq® [Internet]. 2018 [citat 4 setembre 2018]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3134/atezolizumab-tecentriq-for-uc-final-feb-2018-for-website.pdf>
38. Has. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Compte rendu de la réunion du 10 janvier 2018 [Internet]. [citat 4 setembre 2018]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-02/compte_rendu_ct_10012018.pdf
39. fda, cder. Avelumab Label FDA [Internet]. [citat 4 setembre 2018]. Disponible a: www.fda.gov/medwatch.

40. fda, cder. Durvalumab label FDA [Internet]. [citat 4 setembre 2018]. Disponible a: www.fda.gov/medwatch.
41. Balar A V, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 1 novembre 2017 [citat 6 setembre 2018];18(11):1483-92. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28967485>
42. fda, cder. LABEL KEYTRUDA- HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION These highlights do not include all the information needed to use KEYTRUDA safely and effectively. See full prescribing information for KEYTRUDA. KEYTRUDA® (pembrolizumab) for injection, for intravenous use KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use [Internet]. [citat 4 setembre 2018]. Disponible a: www.fda.gov/medwatch.
43. Gartrell BA, He T, Sharma J, Sonpavde G. Update of systemic immunotherapy for advanced urothelial carcinoma. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. desembre 2017 [citat 3 setembre 2018];35(12):678-86. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29079131>
44. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 1 març 2017 [citat 6 setembre 2018];18(3):312-22. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28131785>
45. OPDIVO_ ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. [citat 8 març 2018]; Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf
46. Powles T, O'Donnell PH, Massard C, Arkenau H-T, Friedlander TW, Hoimes CJ, et al. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *JAMA Oncol* [Internet]. 14 setembre 2017 [citat 6 setembre 2018];3(9):e172411. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28817753>
47. Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, Patel MR, Wang D, Kelly K, et al. Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, In Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From a Multicenter, Phase Ib Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 juliol 2017 [citat 6 setembre 2018];35(19):2117-24. Disponible a: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.71.6795>
48. Papamichael D, Gallagher CJ, Oliver RT, Johnson PW, Waxman J. Phase II study of paclitaxel in pretreated patients with locally advanced/metastatic cancer of the bladder and ureter. *Br J Cancer* [Internet]. 1997 [citat 14 novembre 2018];75(4):606-7. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052419>
49. McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, Sadan S, Kelly WK, Scher HI, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* [Internet]. maig 1997 [citat 14 novembre 2018];15(5):1853-7. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164195>
50. Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, Gutheil JC, Markowitz AB. Phase II Trial of Weekly Paclitaxel in Patients With Previously Treated Advanced Urothelial Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 15 febrer 2002 [citat 8 novembre 2018];20(4):937-40. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11844814>